

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946

N° 32

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques-Etienne-Edmond DERIBREUX

né à Paris, le 16 février 1918

Présentée et soutenue publiquement le 23 janvier 1946

LES MANIFESTATIONS
CARDIO-VASCULAIRES
DE LA MENOPAUSE
et leur Traitement Hormonal

Travail du Service du Docteur M. ALBEAUX-FERNET

Président : M. NOËL FIESSINGER, *Professeur*

PARIS
IMPRIMERIE S.I.P.E.
5, RUE DU BEAUJOLAIS

1946

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

1

DERIBREUX (Jacques-Etienne-Edmond). — Les manifestations cardio-vasculaires de la ménopause et leur traitement hormonal. —

Paris, Impr. S.I.P.E., 1946, in-8°, 48 p.

(Th. médecine (Et.), Paris, 1946. N° 32).

2

DERIBREUX (Jacques-Etienne-Edmond). — Les manifestations cardio-vasculaires de la ménopause et leur traitement hormonal. —

Paris, Impr. S.I.P.E., 1946, in-8°, 48 p.

(Th. médecine (Et.), Paris, 1946. N° 32).

3

DERIBREUX (Jacques-Etienne-Edmond). — Les manifestations cardio-vasculaires de la ménopause et leur traitement hormonal. —

Paris, Impr. S.I.P.E., 1946, in-8°, 48 p.

(Th. médecine (Et.), Paris, 1946. N° 32).

4

DERIBREUX (Jacques-Etienne-Edmond). — Les manifestations cardio-vasculaires de la ménopause et leur traitement hormonal. —

Paris, Impr. S.I.P.E., 1946, in-8°, 48 p.

(Th. médecine (Et.), Paris, 1946. N° 32).

Président : M. NOËL FIESSINGER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE S.I.P.E.
5, RUE DU BAC

1946

DERIBREUX (Jacques-Etienne-Edmond). — Les manifestations cardio-vasculaires de la ménopause et leur traitement hormonal. — Paris, Impr. S.I.P.E., 1946, in-8°, 48 p.
(Th. médecine (M.), Paris, 1946. N° 32).

DERIBREUX (Jacques-Etienne-Edmond). — Les manifestations cardio-vasculaires de la ménopause et leur traitement hormonal. — Paris, Impr. S.I.P.E., 1946, in-8°, 48 p.
(Th. médecine (M.), Paris, 1946. N° 32).

DERIBREUX (Jacques-Etienne-Edmond). — Les manifestations cardio-vasculaires de la ménopause et leur traitement hormonal. — Paris, Impr. S.I.P.E., 1946, in-8°, 48 p.
(Th. médecine (M.), Paris, 1946. N° 32).

DERIBREUX (Jacques-Etienne-Edmond). — Les manifestations cardio-vasculaires de la ménopause et leur traitement hormonal. — Paris, Impr. S.I.P.E., 1946, in-8°, 48 p.
(Th. médecine (M.), Paris, 1946. N° 32).

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques-Etienne-Edmond DERIBREUX

né à Paris, le 16 février 1918

Présentée et soutenue publiquement le 23 janvier 1946

LES MANIFESTATIONS
CARDIO-VASCULAIRES
DE LA MENOPAUSE
et leur Traitement Hormonal

Travail du Service du Docteur M. ALBEAUX-FERNET

Président : M. NOËL FIESSINGER, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE S.I.P.E.

5, RUE DU BEAUJOLAIS

—
1946

DOYENS HONORAIRES

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN **BAUDOUIN**

ASSESEUR **Léon BINET**

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie.	GASTINEL.
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	Robert DEBRE.
Clinique des maladies Infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
	CHABROL.
Cliniques médicales	FIESSINGER.
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique.	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.

Clinique thérapeutique chirurgicale	MM.	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale.		LOEPER.
Clinique de la Tuberculose		TROISIERS.
Clinique urologique.		FEY
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		N...
Histologie.....		CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Hygiène et clinique de la première enfance.....		CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....		JOANON.
Médecine légale et Médecine du Travail.....		DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		BRUMPT.
Pathologie chirurgicale		PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée.....		Henri BENARD.
Pathologie médicale		N...
Pathologie et thérapeutique générale.....		BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD.
Physiologie.....		Léon BINET.
Physique médicale.....		STROHL.
Clinique chirurgicale		MOULONGUET.
Thérapeutique		N...

	DOGNON (<i>Physique médicale</i>)
	GAILLARD (<i>Parasitologie</i>)
	GIROUD (<i>Histologie</i>)
	M. JAYLE (<i>Chimie médicale</i>)
Professeurs sans chaire.....	G. LAROCHE (<i>Médecine générale</i>)
	OLIVIER (<i>Anatomie</i>)
	RICHET (<i>Physiologie</i>)
	VERNE (<i>Histologie</i>)
	HALPHEN (O.R.P.)

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER.	Hydrologie	N...
	N...	Hygiène	N...
Anatomie pathologique..	DELARUE.		BARIETY
	M ^{me} GAUTHIER-		BERNARD (Et.).
	VILLARS.		BOULIN.
Bactériologie	BONNET.	Médecine générale	BROUET.
Chimie médicale	N...		CACHERA.
	AMELINE.		COSTE.
	FEVRE.		DELAY.
	FUNCK-		GARCIN.
	BRENTANO.		DE GENNES.
	MENEGAUX.		HAGUENAU.
Chirurgie générale	PATEL.		LELONG.
	SICARD.	Médecine générale	LENEGRE.
	N...		MARCHAL.
	N...		MOLLARET.
	N...		MOUQUIN.
Histologie	BULLIARD.		SOULIE.

	MM.		MM.
Médecine légale	DESOILLE.	Pathologie expérimental...	LEMAIRE.
	DIGONNET.	Pharmacologie	M ^{lle} J. LEVY.
Obstétrique	LACOMME.		N...
	SUREAU.	Physiologie	N...
	N...		N...
Ophthalmologie	RENARD.	Physique médicale	DESGREZ (H.).
Oto-rhino-laryngologie ..	HALPHEN.	Thérapeutique	TURPIN.
Parasitologie	LAVIER.	Urologie	COUVELAIRE.
Parasitologie coloniale...	N...		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale. {	GATELLIER	Clinique médicale. {	ALAJOUANINE
	de GAUDART		CHEVALLIER
	d'ALLAINES		LAROCHE Guy
Clinique obstétricale.	ECALLE		MOREAU
Clinique oto-rhino-laryn- gologique	N...		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.			
LELONG		Puériculture.	
LEDoux-LEBARD.		Radiologie.	
DECHAUME.		Stomatologie.	
		MM.	
Secrétaire de la Faculté.....		J. MOREL.	
Secrétaire-adjoint		M. BRISSIAUD.	
Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN.		
Bibliothécaires	M ^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.		

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

Que l'infinie tendresse dont ils surent
m'entourer pendant mes études trouve ici
sa récompense avec le témoignage de mon
profond amour filial.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA GRAND'MERE
AUX MIENS

A LA MEMOIRE DE MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

*Professeur de Clinique Médicale,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,*

dont l'enseignement brillant me fut si précieux et qui avait bien voulu accepter la présidence de cette thèse.
Sa belle figure restera gravée dans mon souvenir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL HARVIER

*Professeur de Clinique Médicale,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,*

qui présida avec bienveillance la soutenance de cette thèse.
En hommage respectueux.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL ALBEAUX-FERNET

Médecin des Hôpitaux de Paris,

à qui je dois la meilleure part de ma formation médicale.

En témoignage de ma grande amitié et de ma profonde reconnaissance.

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ PIERRE SOULIE

*Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux de Paris.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LEVY-VALENSI
(In memoriam)

*Professeur à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN PARAF

*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR M. DENIKER
*Chirurgien des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN RAVINA
*Médecin Accoucheur des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN LEVESQUE
Médecin des Hôpitaux de Paris,

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE

INTRODUCTION

Chaque femme voit se produire autour de la cinquantaine un ensemble de troubles connus sous le nom de « ménopause ».

C'est la fin de la vie génitale de l'organisme. On conçoit donc l'importance de cette époque de la vie féminine d'autant plus que, si dans quelques cas, cette époque transitoire se déroule sans heurt, dans la plupart des cas la femme ressent divers troubles que le médecin est appelé à constater.

L'hormonothérapie bien conduite tente de s'opposer à ces manifestations fort désagréables. Mais la conduite du traitement requiert une enquête précise afin de prescrire, à un stade déterminé, un traitement approprié.

Nous envisagerons dans cette étude, particulièrement les troubles cardiovasculaires qui sont parmi les plus fréquemment rencontrés, en nous plaçant successivement sur le plan clinique, étayé par quelques observations personnelles, puis, après une étude d'ensemble de la ménopause considérée sur le plan neuro-hormonal, nous essaierons de préciser certaines directives utiles au traitement de ces différents troubles.

LA BOUFFÉE DE CHALEUR

Manifestation très spéciale et fort gênante, véritable vague congestive (Albeaux-Fernet); sensation de chaleur plus ou moins forte qui court comme une vague sur un corps (Marañón)... bouffée de sang qui monte à la tête, sensation de chaleur brûlante, on voit que les épithètes sont nombreuses pour caractériser cet accès brutal de vaso-dilatation cutanée.

Il se trouve parfois précédé de phénomènes divers, à type d'auras : frissonnements légers et répétés, fourmillements des extrémités, oppression, sensation de constriction laryngée.

Puis c'est cette impression si particulière, s'étendant des pieds à la face, empourprant le cou, le visage et les épaules. En même temps la respiration est ample et profonde. Parfois, au bout d'un temps variable tout en reste là. Mais le plus souvent un riche cortège fonctionnel accompagne ces « vapeurs » : vertiges, bourdonnements d'oreilles, brouillard devant les yeux, ou encore état syncopal très désagréable avec céphalée, angoisse et sueurs profuses.

La bouffée de chaleur a une durée variable, comprise en général entre 1 et 6 minutes. Les sueurs, qui peuvent survenir, nous venons de le dire, en même temps que l'accès, sont surtout marquées dans la phase de dépression qui, bien souvent, lui fait suite, phase où la femme apparaît pâle, frissonnante, ressentant une impression de froid fort pénible.

Bien d'autres manifestations méritent d'être mentionnées, témoignant du profond déséquilibre neurovégétatif présent à ce moment : palpitations, extra-systoles, fourmillements, nausées, vomissements, tous symptômes qui peuvent d'ailleurs remplacer l'accès congestif, réalisant une véritable alternance, un équivalent.

Un fait intéressant réside dans la connaissance d'accès de vaso-constriction, bien différents de cette vaso-dilatation : le visage est très pâle, les muqueuses sont décolorées. La femme ressent une impression de froid, présente un état lipothymique marqué. Un

grand frisson annonce la fin de la crise. Ces bouffées de froid sont cependant moins fréquentes que les bouffées de chaleur.

Le nombre quotidien des bouffées est extrêmement variable, fonction de facteurs nombreux et variés tels que repas copieux, émotions plus ou moins vives, surtout de l'importance du déséquilibre hormonal. Bien tolérées dans l'immense majorité des cas, elles peuvent aboutir parfois à un véritable état de mal rendant toute vie sociale impossible.

L'apparition de la bouffée de chaleur est très précoce. Elle débute en même temps que les premiers troubles menstruels de la préménopause et ne disparaît complètement qu'au bout de trois, cinq et parfois dix ans.

**

L'interprétation de ces symptômes est très différente selon les auteurs :

Béclère fait de la bouffée de chaleur le maître-symptôme de la déchéance ovarienne, le signe clinique spécifique de la disparition de l'activité hormonale normale de l'ovaire quelle qu'en soit la cause, c'est-à-dire aussi bien dans les ménopauses chirurgicale et roentgénienne que dans la ménopause naturelle, c'est-à-dire aussi bien dans la castration que dans la ménopause.

Zondek croit remarquer la coïncidence entre la bouffée de chaleur et la phase oligofolliculinique de la ménopause.

Un hyperfonctionnement surrénal et thyroïdien a également été invoqué, la tension artérielle pouvant s'élever assez nettement au cours de l'accès.

Schickèle et Culbertson en font une conséquence de l'hypertension de la ménopause, se basant sur l'apparition concomitante de ces deux troubles et sur le fait que la bouffée de chaleur peut être réalisée expérimentalement chez l'homme et chez la femme par injection d'adrénaline. Mais, comme l'a bien montré Marañón, il n'y a pas entre ces deux troubles relation de cause à effet. Plusieurs arguments tendent en effet à détruire cette hypothèse.

I. — Les autres hypertensions ne donnent pas de bouffées de chaleur.

II. — L'intensité de l'hypertension n'est pas proportionnelle à l'intensité de la bouffée de chaleur.

III. — Les bouffées de chaleur peuvent disparaître alors que l'hypertension persiste.

IV. — L'absence de bouffées de chaleur dans l'hypertension de l'homme.

Signalons que ces arguments ne sont pas formels, l'hypertension de la ménopause étant assez particulière et bien différente de l'hypertension du mal de Bright qui peut d'ailleurs lui faire suite.

V. — L'injection d'adrénaline élève la tension mais provoque l'apparition de bouffées de chaleur seulement à la ménopause (Hannau).

D'autres pathogénies ont été soulevées.

Graves, Ascher et Vignes pensent que le sang menstruel sert à l'élimination de certaines substances toxiques et que la suppression des règles, en entraînant la rétention de ces substances, provoque l'apparition des bouffées de chaleur.

Signalons enfin l'hypothèse d'une sécrétion interne particulière de l'utérus présidant à la genèse de ces troubles.

Il est cependant un fait notable c'est que, si la bouffée de chaleur apparaît comme une des manifestations principales de la période climatérique, cette période n'en possède pas l'exclusivité. On ne peut donc en faire un test de la mort physiologique de l'ovaire. En effet l'instabilité vaso-motrice qui la caractérise et qui est sous la dépendance manifeste de troubles hormonaux se retrouve également au cours de la vie génitale de la femme et tout particulièrement au cours des états de dysharmonie hypophyso-ovarienne, états transitoires où nous retrouvons la vasodilatation, la turgescence vasculaire, caractéristiques de l'action physiologique de la folliculine. Nous avons d'ailleurs vu apparaître la bouffée de chaleur lors de la phase hyperhormonale de la ménopause. Ces derniers faits sont en opposition avec les auteurs qui invoquent une carence folliculinique seule dans la pathogénie des bouffées de chaleur et nous verrons au contraire que la dysharmonie hypophyso-ovarienne rentre dans le cadre des perturbations endocriniennes de cette époque. Fait notable, la bouffée de chaleur ne survient pas chez toutes les femmes : celles qui sont parfaitement saines en sont exemptes et Maranon admet qu'une lésion de l'appareil circulatoire est nécessaire pour qu'elle apparaisse; il faut que l'équilibre circulatoire soit anormal qu'il y ait ou non hypertension.

*
**

Nous voyons d'après ce qui précède combien peut être différente, suivant les auteurs, l'interprétation pathogénique de la bouffée de chaleur et à travers elle, celle de la ménopause.

Toutes les glandes endocrines ont été successivement accusées : ovaire, hypophyse, thyroïde, surrénales, etc... En fait, sans faire ici de pathogénie, nous croyons, ainsi que nous l'exposerons ci-après, que cette époque d'involution hormonale rentre dans le grand syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne où, à côté des interrelations hypophyso-génitales perturbées, il faut faire une large part au déséquilibre hypophysaire et à son retentissement d'une part sur le mésocéphale, d'autre part sur toutes les autres endocrines.

Sur le plan clinique et thérapeutique, nous avons réuni quelques observations dont la plupart sont suivies depuis de nombreux mois.

De ces observations, il est possible de tirer quelques conclusions. Nous avons vu dans tous les cas des femmes ménopausées depuis plus ou moins longtemps ou en pleine ménopause et

chez qui les indications thérapeutiques sont différentes. C'est que sur le plan hormonal la ménopause s'établit progressivement et les trois stades qui la caractérisent vont reconnaître chacun leurs indications propres.

Rappelons brièvement que, à un premier stade hyperhormonal, caractérisé par une sécrétion excessive de folliculine, va faire suite un deuxième stade oligohormonal où s'achève la fonction ovarienne.

Ils sont suivis d'un troisième et dernier stade prolanurique où l'hypophyse libérée de son frein ovarien produit de grandes quantités de gonadostimulines. Le traitement de la bouffée de chaleur à la ménopause devra donc s'inspirer de cette conception et visera à être essentiellement opportuniste.

HYPERTENSION

L'hypertension de la ménopause, par sa fréquence, par la note personnelle qu'elle apporte dans le grand syndrome de l'hypertension, a suscité des recherches nombreuses et approfondies. Aussi, dans ce travail, notre but n'est-il pas de lui consacrer une étude très poussée, mais de l'envisager, après quelques aperçus cliniques indispensables, comme une partie essentielle dans l'ensemble des troubles cardio-vasculaires de la ménopause, et d'essayer de lui opposer une thérapeutique appropriée.

Très fréquente, nous l'avons dit, elle est considérée par Schickèle et Culbertson comme le symptôme fondamental de la pathologie circulatoire à l'âge critique. A un tel point que l'on peut considérer qu'à ce moment environ la moitié des femmes présente une élévation plus au moins accentuée de la pression artérielle.

Très spéciale par le moment de son apparition, elle ne semble pas avoir de rapport avec les autres causes habituelles de l'hypertension. Elle apparaît en effet quelque temps avant la ménopause proprement dite, dans la période dite préménopausique.

C'est une hypertension en règle systolodiatolique avec prédominance systolique. C'est bien souvent une découverte de l'examen sphygmomanométrique, car les signes fonctionnels de l'hypertension ordinaire, céphalées, palpitations nocturnes, etc..., sont ici bien souvent absents, et d'autre part, la palpation soigneuse des troncs artériels périphériques, radiale, humérale au pli du coude, sous-clavière, etc..., n'offre au doigt qu'une sensation de souplesse et même parfois celle d'un pouls relativement faible.

Ses meilleurs caractères sont les suivants :

— C'est une hypertension variable subissant des à-coups paroxystiques au moment de la période menstruelle ou, si la femme n'est plus réglée, au moment où les règles devraient faire leur apparition.

— C'est une hypertension instable et bien différente en cela

de celle que l'on rencontre chez les artério-scléreux et les néphritiques chroniques; l'émotion la fait osciller dans des proportions très importantes, de même que l'effort, la digestion. La connaissance de ce fait est importante, car elle permet de tenir compte de la réaction émotive de certaines femmes devant leur médecin, d'où la règle absolue qui consiste à ne prendre la tension de ces malades qu'après les avoir calmées et rassurées, et de recommencer cet examen lors d'une consultation ultérieure.

Hypertension variable, instable, capricieuse, tels en sont les meilleurs caractères cliniques.

Cette hypertension va se maintenir ainsi pendant un certain temps, puis va décroître peu à peu pour revenir à un niveau normal ou sub-normal, souvent légèrement plus élevé que le niveau tensionnel antérieur.

D'autres fois cependant on va voir se développer une hypertension permanente qui va par la suite fusionner avec une hypertension sénile, fait dû à des lésions artérielles apparues pendant ou après la ménopause.

De ces faits découlent deux types bien différents :

— l'hypertension dite essentielle qui est celle que nous avons eu en vue dans notre description, et

— l'hypertension accompagnée de lésions vasculaires et rénales.

Mais une question se pose. Nos moyens actuels d'exploration de la fonction rénale sont-ils suffisants pour affirmer qu'il n'existe aucune altération, si minime puisse-t-elle être, du parenchyme rénal?

Volhard soutient que si l'on ne trouve rien, c'est que nos tests sont insuffisants, et il invoque comme argument le fait que le mal de Bright débute souvent à la ménopause. Il y aurait, d'après lui, une période préscléreuse latente et durable des vaisseaux rénaux. Marañón est également de cet avis.

Quelques objections néanmoins sont à faire à cette théorie, objections tirées de l'allure clinique de ces hypertensions. Nous avons dit qu'un de leurs traits dominants était d'être variables, instables, capricieuses, procédant par à-coups et par rémissions, et on leur oppose, à juste titre, l'hypertension des scléreux-rénaux qui est plutôt progressive et continue. Des crises paroxysmiques peuvent bien survenir au cours du mal de Bright, mais on voit ensuite cette hypertension poursuivre son ascension lentement progressive alors que nous savons que les hypertensions de la ménopause sont susceptibles de régresser totalement.

Ainsi donc, avec E. David, il nous semble logique de considérer, d'une part les hypertensions au cours de l'évolution desquelles tous les examens d'exploration de la fonction rénale donnent des résultats absolument normaux, d'autre part celles où, au contraire, la lésion rénale est manifeste, lésion apparue avant la ménopause, ou bien débutant en même temps qu'elle. On conçoit que dans ces cas l'hypertension se maintiendra à un chiffre élevé, une fois terminée la période instable de la ménopause.

Fait remarquable, cette hypertension qui va devenir permanente et progressivement croissante, aura présenté, pendant la ménopause et sous son influence, tous les caractères d'instabilité que nous avons vu être le propre des hypertensions de cette époque.

« Tout se passe comme si sur le fond continu d'une hypertension d'origine néphritique venait se greffer, en paroxysmes caractéristiques, l'hypertension qui relève plus directement de la ménopause. » (E. David.)

Ajoutons qu'il y a des cas où le laboratoire montre un rein très lésé et où il n'y a pas d'hypertension (Monakow-Munk).

On a signalé également quelques différences dans l'utilisation des hydrates de carbone, l'hypertension de la ménopause s'accompagnant d'une diminution de la tolérance des hydrates de carbone (hyperglycémie post-alimentaire révélée par les courbes de glycémie et même glycosurie transitoire) alors qu'il n'y a pas d'hyperglycémie dans l'hypertension de la sclérose vasculo-rénale.

Enfin la tunique artérielle des capillaires, normale dans l'hypertension dite fonctionnelle, est spasmée dans l'hypertension s'accompagnant de lésions rénales.

Réserve faite de ces nuances, la présence de lésions rénales surajoutées ne semble détruire en rien l'autonomie clinique du syndrome que nous étudions.

Il en est de même pour le facteur cardio-vasculaire.

L'hypertension de la ménopause peut survenir en dehors de toute artériosclérose, ou bien au contraire, évoluer parallèlement à elle. Si l'apparition sans doute plus fréquente de l'athérome à cet âge est indéniable et explique son intervention fréquente, cela ne peut s'opposer aux nombreuses formes pures sans athérome.

*
**

Ainsi individualisée, quel est le mécanisme de cette hypertension? Nous dirons d'emblée qu'il est le même que celui des autres troubles vasculo-nerveux de la ménopause. Cet état d'hypertonie végétative est, lui aussi, essentiellement sous la dépendance de facteurs humoraux et nerveux.

Le facteur endocrinien est ici encore essentiel.

Pour certains auteurs l'épuisement progressif de l'ovaire serait responsable de l'apparition de ces hypertensions. Ils se basent sur le fait, mis en lumière par Crainiceanu et Jonesco, que l'injection intraveineuse de folliculine amène une hypotension rapide, mais ces auteurs n'ont pas précisé la durée de cette hypotension, ce qui a une certaine importance.

Ce phénomène semble en rapport avec l'action hypotensive directe de la folliculine, action à laquelle on oppose cependant toute une série d'arguments, un des plus importants étant le fait que, comme tous les autres troubles que nous étudions ici, l'hypertension de la ménopause apparaît dès la première phase hyperfolliculinique individualisée par Zondek.

D'autre part il est évident que, si le simple épuisement de l'activité ovarienne suffisait à expliquer l'hypertension, toutes les femmes arrivant à cette période de leur vie génitale se verraient atteintes de ce trouble, or il n'en est rien.

Force nous est donc de faire appel à une régulation plus complexe. Il ne nous est plus possible de considérer l'ovaire comme indépendant, mais il est nécessaire de l'intégrer dans le complexe circuit endocrinien.

Nous étudierons plus complètement les grandes régulations interhormonales et neurohormonales, et leur dysfonctionnement.

Nous verrons le rôle joué en ce cas par les hormones thyroïdienne et cortico-stimulinoïde de l'hypophyse, rôle essentiel pour Rivoire, bien que l'on n'ait jamais constaté d'hyperadrénalinémie à ce moment, alors que pour d'autres auteurs, il s'agirait d'une excitation anormale du splanchnique amenant une vaso-constriction abdominale suivie d'hypertension.

Mais nous devons examiner ici quelques points particuliers à l'hypertension. Ainsi l'absence d'hypertension chez de nombreuses femmes à l'époque de l'âge critique doit être expliquée. Ce fait serait dû pour E. David, dans sa thèse inspirée par le professeur Abrami, au fait que chez ces femmes les hormones cortico et thyroïdo-stimulines ne sont pas sécrétées en quantité anormalement considérable. Il y a seulement hypersécrétion des gonadostimulines A et B qui vont arriver sur une glande épuisée. Chez les autres, c'est-à-dire chez celles qui sont hypertendues, les cortico et thyroïdo-stimulines sécrétées en abondance par l'hypophyse vont arriver sur une thyroïde et des surrénales encore actives, en déterminer un hyperfonctionnement, et par suite donner naissance à une hypertension.

Nous serons plus brefs sur le facteur nerveux, l'intervention des centres vaso-moteurs sympathiques de la moelle et du bulbe étant bien connue, nous aurons l'occasion d'y revenir.

Ici encore quelques points particuliers.

Trémolière et Vèran, dans une observation, ont signalé le rôle possible du trijumeau. Villaret, Bloch, Bariety et Laffos ont réalisé cliniquement l'intervention du vague.

Dans quel sens se produit le déséquilibre nerveux? Là encore les avis diffèrent sensiblement.

Prédominance sympathicotonique pour Mlle G. Perrin.

Vagotonie au contraire pour Keller et Mosacher.

Quant à Crainiceanu, utilisant le test de Danielopolu, il affirme que les deux tonsus sont déprimés.

Que conclure? Il est bien difficile de se prononcer. Il semble seulement y avoir une labilité marquée sous la dépendance, et cela n'est pas pour nous surprendre, d'une dysrégulation hypophyso-ovarienne.

PHÉNOMÈNES ANGINEUX

L'angine de poitrine de la ménopause, sans présenter la fréquence de l'hypertension, est cependant assez souvent observée à ce moment.

Il est classique de la faire rentrer dans le cadre de ce que Gallavardin appelle les angines de poitrine névrosiques, dont les manifestations cliniques peuvent revêtir le type habituel, mais qui ne s'accompagneraient jamais de terminaison fatale pendant l'accès et n'évolueraient pas ultérieurement dans le sens d'une cardiopathie organique. C'est donc l'ancienne fausse angine ou *angina minor* opposée à l'angine organique dont le pronostic est bien plus réservé. Il y a simplement hyperexcitabilité du plexus nerveux cardiaque réalisée sous l'influence du déséquilibre neuro-hormonal. C'est ainsi qu'on a pu, pour différencier ces deux syndromes, interpréter comme éléments de bénignité probable les particularités suivantes, surtout si elles sont groupées; apparition inopinée des crises nuit ou jour, au repos ou pendant un effort; fréquence de ces crises, prolongées, à limite peu nette; siège plus souvent précordial que sternal, hyperesthésie de la paroi thoracique; non influence de la marche qui peut parfois même amener une sédation; importance des causes morales, du névrosisme, de la suggestion; fréquence des phénomènes associés, tremblement, palpitations, envie d'uriner, vertige, agitation, manifestations vaso-motrices avec refroidissement des extrémités, spasme de l'œsophage.

En réalité il ne faut pas se laisser aller à des appréciations hâtives de bénignité, et on ne doit accepter qu'avec les plus grandes réserves le diagnostic d'angine névrosique. Il faut toujours rechercher si elle ne masque pas une lésion organique de l'aorte ou du cœur, et s'efforcer de mettre en évidence, selon les données actuelles, le rôle possible de lésions coronariennes qui peuvent être latentes, assez localisées, et qu'un examen trop succinct risquerait de faire méconnaître. Car tout comme l'angine typique, l'angine névrosique de la ménopause peut avoir brusquement une issue fatale.

Le même problème que pour l'hypertension va donc se poser ici.

En effet le syndrome angineux peut correspondre à une lésion avancée et grave de l'appareil circulatoire : aortite, insuffisance ventriculaire gauche secondaire à une maladie de Hogdson ou à une myocardite. Ici le diagnostic n'offre pas de difficulté.

Ailleurs c'est une lésion circulatoire à son début, révélée sous forme angineuse grâce au complexe vaso-moteur qui caractérise la ménopause.

Ou enfin absence de lésions circulatoires même commençantes. On ne parle alors que de névrosisme.

Mais c'est dans ces deux derniers cas qu'il faut faire extrêmement attention, et toujours demander un électrocardiogramme qui, à la grande surprise du médecin, montrera une modification du complexe, décalage de S.T. — T inversé — crochetage de l'onde rapide, grand Q³. Telle ou telle de ces modifications va authentifier l'angor et faire suspecter les coronaires.

Mais il est des diagnostics des plus épineux qu'aucun élément ne peut trancher. Alors que tout semblait distant de l'angor, une mort subite vient révéler la nature exacte de l'affection, et nous concluerons, avec Gallavardin, que l'énigme peut demeurer entière dans certains angors douteux, « groupe hétéroclite où se coudoient des angors organiques à symptomatologie atténuée ou anormale, des angors névrosiques sans gravité, des affections qui pour s'affubler du masque angineux, n'ont rien à voir avec l'angine de poitrine ».

Tels se présentent les phénomènes angineux de la ménopause, dans l'apparition desquels il faut invoquer, à cette époque, le déséquilibre vasculo-nerveux dont nous avons envisagé le mécanisme. Abstraction faite de la coexistence de lésions cardioaortiques, le traitement hormonal, en s'efforçant d'atténuer le déséquilibre présent à ce moment, visera donc essentiellement à diminuer et même à prévenir l'apparition des crises angineuses.

ACROPARESTHÉSIES

Très intéressantes sont les acroparesthésies de la ménopause, bien étudiées par E. May (*Gaz. Méd. de France*, 1^{er} juillet 1932) à qui nous empruntons l'essentiel de ce qui suit.

A la suite des premières descriptions de Nothnagel en 1867, Putnam en 1880, et Schultze qui, en 1890, proposa pour cette affection le nom sous lequel nous la désignons actuellement, les observateurs furent frappés du fait de sa prédominance très nette chez le sexe féminin, 80 à 90 % pour Frankl-Hochwart, Collin, Cassirer, et ils furent conduits à invoquer l'influence du cycle génital sur le système sympathique.

On sait que l'on désigne sous le nom d'acroparesthésie un syndrome sensitif des extrémités, caractérisé par des sensations anormales et mal définissables, où dominent l'engourdissement et les fourmillements. Souvent modéré, ce trouble peut constituer une gêne intolérable.

De fait, il se présente fréquemment comme une complication de la ménopause, posant ainsi un problème de pratique courante.

Aux troubles sensitifs à base d'engourdissement et de fourmillement s'ajoutent, dans les formes accentuées, des brûlures et des élancements qui peuvent devenir insupportables.

Ces troubles peuvent être bilatéraux, mais prédominent fréquemment d'un côté. Crises surtout nocturnes où la sensibilité objective est peu touchée, avec parfois hypo ou hyperesthésie cutanée légère, sans topographie tronculaire ni radiculaire. Les réflexes sont normaux. Il n'existe aucun signe de la série pyramidale. La motricité n'est pas troublée pas plus que la force musculaire, avec dans quelques cas une maladresse légère des mains et des doigts.

D'autres manifestations vaso-motrices peuvent s'ajouter à ces signes fondamentaux, phénomènes congestifs ou ischémiques des extrémités atteintes, opinion niée par Schultze.

En ce qui concerne les acroparesthésies de la ménopause, l'élément vasculaire est, pour E. May, prédominant. Il a mis directement en évidence l'altération vaso-motrice chez deux de ses malades à acroparesthésie unilatérale, l'indice oscillomé-

trique étant plus élevé du côté malade que du côté sain, avec une réaction au chaud et au froid moins étendue.

Il paraît donc probable que les acroparesthésies font partie du grand syndrome vaso-moteur de la ménopause et dépendent de troubles congestifs ou ischémiques au niveau des vasa nervorum.

Elles sont parentes des divers troubles de cet ordre si fréquents lors du retour d'âge, dont les bouffées de chaleur sont l'expression la plus habituelle et la plus fréquente, mais qui peuvent aboutir au syndrome de Raynaud ou à l'érythromélgie. Il est certain qu'il existe à cette époque une hyperexcitabilité remarquable de divers centres neuro-végétatifs où nous croyons personnellement pouvoir incriminer un trouble fonctionnel de l'hypophyse dont nous préciserons les attaches avec les divers centres nerveux du cerveau moyen.

Pour rester sur le terrain pratique, nous retiendrons de tout cela que les acroparesthésies constituent l'un des accidents que l'on peut rencontrer à l'époque de la ménopause, qu'elles sont parfois extraordinairement pénibles, et qu'il faut savoir par suite les reconnaître et les traiter.

Voici à titre documentaire trois observations qui ont trait aux acroparesthésies de la ménopause :

OBSERVATION N° 1. — Mme Klin..., 54 ans. Ménopause en juin 1931. Apparition des paresthésies en novembre. Engourdissement, fourmillements, brûlures, sans crises violentes, mais persistant toute la journée. Cet état empêche la malade, qui est femme de ménage, de se livrer à tout travail un peu prolongé, la déprime et la rend nerveuse. Le matin, au réveil, les mains sont extrêmement raides avec souvent phénomène du doigt mort aux dernières phalanges, et, pendant environ un quart d'heure, la malade ne peut s'en servir. La sensibilité est légèrement diminuée. Les réflexes sont normaux. On note un gonflement des articulations métacarpo-phalangiennes au niveau de l'index et du médius gauche.

OBSERVATION N° 2. — Mme Viau..., 53 ans. Ménopause au milieu de 1928. Apparition des phénomènes paresthésiques peu après.

Ces accidents sont surtout marqués du côté droit. Ils procèdent par crises nocturnes durant environ une heure. La crise débute par une sudation abondante et généralisée et par des douleurs rougeantes des mains, puis surviennent les sensations de fourmillement et de brûlure avec anesthésie subjective de la pulpe de tous les doigts. Ces accès se calment en mettant les mains sur un objet chaud. Le jour il y a peu de douleurs, mais les mains sont malhabiles et la malade a de la peine à coudre ou à se boutonner. Les mains sont moites et transpirent abondamment sous l'effet de l'émotion. A la face palmaire, elles sont parsemées de taches blanches qui paraissent des zones de vaso-constriction cutanée. La sensibilité est un peu diminuée. Il y a de la raideur des articulations des doigts, surtout de l'articulation métacarpo-phalangienne des deux pouces qui est gonflée et un peu déformée.

OBSERVATION N° 3. — Mme Léon..., 48 ans. Ménopause en 1929, suivie de fourmillements prédominant aux membres inférieurs. Les mains sont également touchées; en cousant, au bout de quelques instants, la malade ne sent plus l'aiguille qu'elle tient. Elle présente en outre du doigt mort et des crampes brusques des mains. Les accidents sont plus marqués en hiver et par temps humide.

TROUBLES CARDIAQUES

La tachycardie simple est très fréquente — tachycardie permanente sans aucun cortège de sensations paresthésiques.

A ce propos il semble intéressant de remarquer que la femme, à cette époque, même non tachycardique, présente une très importante instabilité du pouls. La moindre émotion, la moindre fatigue, le moindre effort amène une accélération marquée du rythme cardiaque qui peut s'élever à 90-100 pulsations par minute.

La tachycardie paroxystique s'accompagne, elle, d'un riche ensemble fonctionnel, fait de sensations assez pénibles à type d'angoisse, d'oppression, de palpitations violentes. Les crises de tachycardie paroxystique, qui revêtent leur début subit et leur fin brutale habituels, persistent souvent très longtemps, et il n'est pas rare de voir coexister à ce moment des bouffées de chaleur et d'autres troubles vaso-moteurs auxquels peuvent se joindre des troubles digestifs; dyspepsie, flatulence.

L'examen, dans les formes pures, ne montre absolument rien d'anormal, mais on peut également mettre en évidence des signes plus ou moins nets d'aortite, de myocardite ou d'endocardite.

Si une note thyroïdienne indéniable semble présider à la genèse de la tachycardie simple, une lésion préexistante de l'appareil circulatoire ou de son système nerveux semble devoir être nécessaire pour qu'il puisse y avoir des crises de tachycardie paroxystique, les facteurs émotifs jouant ici encore leur rôle habituel dans leur déclenchement.

Il est remarquable également de voir à l'époque de l'âge critique, des cardiopathies habituellement bien compensées, présenter une rupture dans leur équilibre circulatoire peu stable sous l'influence de la variabilité de la tension artérielle et des réactions vaso-motrices. Kostkebish est d'avis que la ménopause est responsable, dans 25 % des cas, de l'apparition de ces insuffisances cardiaques qui sont cliniquement identiques aux hyposystolies et asystolies banales. La période d'instabilité vaso-motrice

une fois passée, il semble logique d'espérer un retour à un équilibre, mais l'expérience clinique a montré que, après la ménopause, fréquemment le cœur et les artères réagissaient mal, et que la décompensation, avec toutes ses conséquences pronostiques, restait un fait acquis.

Des perturbations vasculaires observées peuvent parfois révéler un caractère dramatique. Telles ces crises d'œdème pulmonaire aigu chez une femme en pleine ménopause, et que rapporte Choisy dans le livre jubilaire du professeur Roch de Genève (*Revue Méd. de la Suisse romande*, n° 14, 25-12-40, pp. 1066-1082). Les crises survenaient à chaque menstruation et coïncidaient avec une poussée congestive fibromateuse.

Nous serons par contre beaucoup plus prudents en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque subite. On a prétendu que, dans certains cas, un arrêt brutal des règles pouvait en être la cause. En fait il est acquis que, dans un organisme parfaitement sain, on ne relève jamais d'accidents graves de cet ordre.

Quant aux arythmies qui peuvent accompagner les bouffées de chaleur, ou s'observer isolées, elles sont bien souvent l'indice de lésions latentes révélées à ce moment, mais on a parfois l'heureuse surprise d'assister ultérieurement à leur disparition.

Tels sont les principaux troubles cardiaques que l'on peut observer assez communément à la ménopause.

Nous y ajouterons quelques autres affections d'ordre purement vasculaire. Ainsi l'acrocyanose avec ou sans engelures, la maladie de Raynaud que Pribram attribue à une altération hypophysaire, l'érythromélgie même. Ces divers troubles pouvant coexister ou alterner chez la même malade. Fréquents sont les cas de maladie de Raynaud apparaissant à la ménopause chez des femmes qui avaient une acrocyanose marquée dans leur jeunesse.

Le même facteur hypophysaire préside à la genèse de l'ectasie veineuse, et explique l'existence chez des ménopausiques hypertendues, souvent obèses et multipares, de varices ou d'ulcères variqueux.

Enfin les troubles circulatoires et toxiques de la ménopause engendrent des crises de périphlébite caractérisées par la triade: douleur, gonflement, œdème, survenant sur une jambe affectée antérieurement de phlébite.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1. — Mme D..., 50 ans.

Irrégularité des règles depuis 18 mois, phases d'aménorrhée succédant à des phases d'hyperménorrhée. Cycle génital donc très perturbé.

Réglée à 12 ans, très régulièrement 4/28 jusqu'à cette date.

Une grossesse normale à 22 ans.

Depuis un an, bouffées de chaleur typiques, très fréquentes, 15 à 20 par jour, suivies d'hypersudation.

Vue le :

10 juillet 1945. — Aménorrhée depuis deux mois, important météorisme abdominal, congestion mammaire marquée.

Courbe thermique : hypothermie permanente autour de 36°5-36°7.

T. A. = 14/9. Examen général : rien à signaler sinon un important œdème post-phlébitique des deux chevilles remontant à l'accouchement.

Nous prescrivons deux injections hebdomadaires de progestérone de 10 milligrammes par voie intra-musculaire.

Le 25 juillet 1945. — Effet très net et très rapide sur les bouffées de chaleur : une à deux par jour non suivies de sudation; réapparition au 14^e jour du traitement de règles abondantes.

Traitement : continuer à tenir à jour la courbe thermique que nous suivons de près.

Le 13 août 1945. — Au 20^e jour, décalage thermique, une injection hebdomadaire de progestérone, disparition complète des bouffées de chaleur. Nouvelles règles au 35^e jour. Le traitement est poursuivi actuellement.

OBSERVATION N° 2. — Mme S..., 55 ans. — Consulte pour un prolapsus utérin, le 6 janvier 1944.

Depuis deux ans, règles intermittentes, irrégulières, ont cessé complètement depuis six mois.

Etat de ménopause progressive, avec bouffées de chaleur intenses, des pieds jusqu'à la tête, 5 à 6 par jour, bouffées déclanchées par l'émotion, s'accompagnant d'une dyspnée intense; leur apparition semble remonter à deux ans. Il s'y joint des poussées congestives abdominales et mammaires semblent survenir chaque mois.

T. A. = 19/9. — Cœur normal à l'auscultation. Nombreuses varices aux deux jambes.

Réglée à 20 ans seulement, au moment du mariage. A eu deux règles puis s'est trouvée enceinte. Grossesse et retour de couche normaux.

Un an après, deuxième enfant.

Traitement : progestérone, 10 milligrammes, une injection intramusculaire hebdomadaire.

La malade revient le 4 février 1944. Les bouffées de chaleur ont très nettement diminué en nombre et intensité. Pas de réapparition des règles. On continue le même traitement.

Le 4 mars 1944. — L'amélioration s'accroît, une bouffée légère tous les deux jours environ. La malade n'est pas revenue nous consulter.

OBSERVATION N° 3. — Mme M..., 56 ans.

Consulte le 13 septembre 1944 essentiellement pour les bouffées de chaleur typiques, 15 à 20 par jour. Régée à 13 ans, ménopausée à 52 ans. Un enfant à 40 ans, accouchement très difficile.

Malade obèse, poids 104 kg 400, qui dit avoir pesé 135 kg. Taille 1 m. 78.

T. A. = 13 1/2/9, pouls = 72. Rien au cœur ni aux poumons, foie normal.

Traitement : progestérone, 10 milligrammes par semaine pendant quatre semaines.

On demande une courbe thermique.

Revient le 13 octobre 1944. — Action quasi nulle de la progestérone.

Courbe dans l'ensemble isothermique. — Poids : 105 kg 800; T.A. : 13/9.

Traitement : hexoestrol, 1/2 milligramme par jour.

Revient le 13 novembre 1944. — Action très nette de l'hexoestrol sur les bouffées.

Courbe dans l'ensemble hypothermique. — Poids 107 kg.

Traitement : solution de Lugol pendant 10 jours + intrait de Marron d'Inde.

Revient le 19 décembre 1944. — Echec du traitement, réapparition des bouffées.

On demande : cholestérol = 2,20.

urée = 0,40.

T. A. : 12/8. — Poids : 107 kg. 200.

On revient alors à l'hexoestrol, 1/2 milligramme par jour.

Revient le 12 février 1945. — Diminution très sensible des bouffées. — T.A. : 14/7. Poids : 106 kg. 200.

Le traitement est continué avec très nette amélioration.

OBSERVATION N° 4. — Mme P..., 49 ans.

Vient nous consulter pour une douleur de la région parasternale gauche alternant avec des sensations de constriction thoracique, tous signes apparus il y a trois mois environ.

Cette douleur est à début et à fin brutale, s'accompagne d'angoisse, apparaît lors d'une marche un peu rapide ou même en dehors de tout effort. L'impression de constriction douloureuse qui l'accompagne, fréquemment irradiée vers le bras gauche. La durée est variable de deux minutes à un quart d'heure; la douleur dans le bras gauche peut d'ailleurs survenir isolément.

Tous ces phénomènes semblent nettement influencés, d'une part par l'horaire — ils sont fréquemment observés après les repas; d'autre part par les émotions — la moindre contrariété. Leur fréquence est variable, en moyenne trois à quatre fois par jour.

En dehors de ces douleurs, la malade signale une dyspnée d'effort survenue progressivement depuis un an, ainsi qu'un très léger œdème malléolaire. Notons encore un tremblement émotif marqué, de l'insomnie, de la pollakiurie nocturne.

Cette malade a été ménopausée il y a environ un an; était jusqu'à réglée assez irrégulièrement, peu abondamment. Elle n'a pas eu d'enfant, pas de fausse-couche.

En continuant systématiquement l'interrogatoire, on apprend que

depuis un an également sont apparues des bouffées de chaleur pluri-quotidiennes typiques, de 10 à 20 par jour, suivies de sueurs, puis d'une impression de froid avec frissons.

L'examen montre : *au cœur*, un dédoublement du premier bruit, un deuxième bruit dur, claqué; quelques extrasystoles.

Le pouls est à 75. La T. A. à 22/12.

Les artères, un peu visibles, ne sont pas indurées; l'aorte n'est pas perceptible dans le creux sus-sternal; la jugulaire externe est battante et turgescente. Un orihodiagramme montre un gros cœur gauche, une aorte élargie dans toutes les positions. Le foie est un peu augmenté de volume. Le corps thyroïde semble normal. Poumons, rate : normaux.

Les réflexes sont très vifs : signe de Chwostek +; pas de Babinski, pas d'Argyll, pas de leucoplasie.

Urines : quelques traces d'albumine.

On prescrit : des tonicardiaques, du gardénal, 0,10 par jour, une injection intra-musculaire d'acétate de testostérone, 10 milligrammes tous les quinze jours.

Un mois plus tard, 20 janvier 1945. — Amélioration légère, diminution des bouffées de chaleur, mais dans l'ensemble résultat peu net. T. A. : 19/10.

On double les doses d'acétate de testostérone.

Le 22 février 1945. — Amélioration très nette, une bouffée par jour sans sueurs; disparition complète des phénomènes angineux. T. A. : 18/10.

Malheureusement la malade part en province et le traitement ne peut être poursuivi sur place.

OBSERVATION N° 5 (Albeaux-Fernet). — Mme B..., 52 ans.

Vient consulter en pleine ménopause pour différents troubles.

a) Troubles circulatoires : elle est facilement congestionnée, avec une sensation de picotement laryngé;

b) Tendance à l'hypertension : céphalée par périodes, oppression.

Elle est encore réglée sensiblement tous les 28 jours; durée 2 jours : les règles ne s'accompagnent ni de gonflement des seins ni du cou, pas de torsion des chevilles.

Pendant trois ans, elle a reçu du benzoate d'oestradiol.

Dans ses antécédents on relève deux phlébites en 1915 lors d'une grossesse (enfant mort-né).

L'examen pratiqué le 20 avril 1942 montre une T. A. : 21/10. — I. O. : 6, souffle systolique de base. Poids : 57 kg. 500; les dernières règles datent du 4 avril.

On prescrit de la lutéine du 21 avril au 26 avril, 10 milligrammes chaque jour, par voie intra-musculaire, puis du tartrate d'ergotamine 6 milligrammes par jour jusqu'aux prochaines règles.

Revient le 4 mai. Dernières règles le 28 avril, au 24^e jour; durée 24 heures. Beaucoup moins congestionnée, moins de céphalée, mais oppression persiste. T. A. : 19/9. Poids : 55 kg. 500. Lutéine du 15 au 21 mai.

Le 6 juin 1942. — Dernières règles le 28 mai, durent 24 heures, plus abondantes, pas de congestion de la face. Beaucoup moins de douleur cardiaque. T. A. : 18/9. Poids : 54 kg. 400. Lutéine du 14 au 20 juin.

Le 8 juillet 1942. — Le 21 juin : une très petite hémorragie avec quelques phénomènes congestifs. Même chose le 25 juin : de nouveau oppression avec petite toux. T. A. : 19 1/2/10. Lutéine du 14 au 22 juillet.

Le 27 juillet 1942. — Dernières règles le 8 : durée 48 heures. Quelques bouffées de chaleur avec ensuite impression d'eau glacée dans le dos. Toux avec petits crachats sanguinolents. T. A. : 18/9. Poids : 56 kg. 400. Lutéine du 6^e au 12^e jour.

Le 1^{er} octobre 1942. — Règles le 12 août : abondantes, durée 2 jours, bon mois d'août, pas de bouffées de chaleur.

Règles le 2 septembre : quelques douleurs, puis bonne hémorragie.

Règles le 27 septembre : un peu moins abondantes, quelques maux de tête. T. A. : 18/10.

Le 14 novembre 1942. — Dernières règles le 1^{er} novembre : très peu. T. A. : 16/10. Lutéine du 18 au 24 novembre.

Le 2 décembre 1942. — Dernières règles le 26 novembre, abondantes, quelques piqûres d'aiguille dans la région cardiaque. Lutéine du 14 au 20 décembre. 3×10 — 3×5 .

Le 30 décembre 1942. — Dernières règles le 19 décembre : durée 2 jours : assez abondantes, beaucoup moins de congestion de la face. N'a plus de bouffées de chaleur. T. A. : 17/10.

Depuis la malade continue à être réglée abondamment et ne présente plus de phénomènes congestifs.

Le 17 février 1945. — T. A. : 17/9. Réglée 3 jours. La lutéine continue à être régulièrement administrée.

LA MÉNOPAUSE

La ménopause est la résultante d'un complexe endocrino-sympathique où, à l'encontre de ce qui est souvent exprimé, l'insuffisance ovarienne n'est pas seule en cause.

Dans son apparition jouent encore de nombreuses inconnues, et ses manifestations pathologiques peuvent être, nous l'avons vu, extrêmement polymorphes.

*
**

Avant d'envisager succinctement les mécanismes qui semblent présider à sa genèse et à son développement, il nous faut signaler d'emblée que la ménopause doit être nettement différenciée de la castration radiothérapique ou chirurgicale, appelée souvent très improprement ménopause provoquée ou artificielle.

Cliniquement, si l'on retrouve la même séméiologie locale, et la plupart des manifestations neuro-vasculaires de la ménopause, presque toujours on assiste assez rapidement à l'apparition de signes généraux importants : embonpoint d'apparition rapide bouffissant les traits, empâtant les chevilles, amenant une cellulite des hanches.

Un type particulier d'hyperthermie avec courbe très régulière, les températures matinales et vespérales s'inscrivant constamment au même niveau, est également observé. Fait intéressant, ainsi que l'ont bien montré Hamburger et Loublié (*Bulletin Médical*, 20 août 1940), la date d'apparition de cette hyperthermie est assez spéciale. Elle est en général postérieure de plusieurs années à la castration, et fait souvent partie des manifestations cardio-vasculaires, nerveuses ou métaboliques de la cinquantaine. Ceci est intéressant, car nous avons ici la preuve que l'absence de la sécrétion ovarienne n'explique pas tout, et que, comme nous l'avons dit, un dérèglement hypophysaire doit également être incriminé.

Bien d'autres faits viennent plaider en faveur de la différence qui existe entre la ménopause et la castration. Tout d'abord et

surtout, la rupture d'équilibre qu'engendre la suppression brutale des ovaires dans la castration, puis la notion d'un véritable retour d'âge pouvant s'extérioriser de nombreuses années après la castration, à l'âge habituel de la ménopause, entre 45 et 50 ans. Preuve supplémentaire que la ménopause représente une période involutive intéressant tout le système endocrinien. Ajoutons l'absence de la phase initiale hyperfolliculinique décrite par Zondek, avec cependant la persistance paradoxale d'une folliculinémie et d'une folliculinurie supérieure dans 30 % des cas à 20 UR après la castration, fait sur lequel Guy Laroche et Simonnet ont insisté, d'explication difficile, que l'on peut cependant, dans une certaine mesure, attribuer à une sécrétion de folliculine par d'autres organes, tels que : foie, rate, et même par le tissu musculaire dont on connaît, depuis peu, le rôle dans l'élaboration de cette hormone.

En conclusion, on ne saurait qu'approuver sans réserve Mme Moricard, lorsqu'elle écrit que, dans la ménopause, « au déséquilibre hormonal difficile à déterminer quantitativement, s'associent des modifications tissulaires difficiles à déterminer quant à leur nature. On ne peut considérer comme analogue la ménopause naturelle de 45 ans et la ménopause chirurgicale chez une jeune femme de 25 ans », — réserve faite du terme « ménopause chirurgicale ».

*
**

Nous avons évoqué, au début de ce chapitre, la complexité des mécanismes dont le dérèglement va amener les troubles que nous avons décrits. Il s'agit ici d'un ensemble de relations et d'interrelations non seulement interglandulaires, mais encore neuroglandulaires, les unes ne pouvant être dissociées des autres que d'une manière artificielle et arbitraire.

Pour certains auteurs, nous le savons, l'arrêt de la sécrétion ovarienne résume la pathogénie des troubles de la ménopause. En réalité, il apparaît actuellement difficile de soutenir l'hypothèse de cette action directe de l'arrêt du fonctionnement ovarien dans le déterminisme de ces manifestations.

La clinique nous montre déjà que, chez des malades suivies depuis longtemps, l'apparition des phénomènes que nous avons particulièrement en vue dans cette étude se situe quelque temps avant la ménopause proprement dite, lors de la phase préménopausique décrite par Marañón. Or, cette période ne correspond nullement à un arrêt de la sécrétion ovarienne, mais à un dysfonctionnement, un dérèglement.

Zondek, au cours de nombreuses publications, s'est attaché à montrer que ce stade de début de la ménopause répondait à un hyperfonctionnement de l'ovaire, se basant sur le fait, qu'à cette période, il y a chez la femme des ménorragies ou des métrorragies avec élimination urinaire d'œstrogènes qui peut atteindre 250 à 300 U souris par litre, taux élevé.

Par contre, cette conception ne convainc pas Mme F. Mori-

card qui admet que certains états pathologiques ménopausiques, en corrélation avec un trouble fonctionnel de l'ovaire, traduisent, non un hyperfonctionnement de l'ovaire, mais la disparition de l'activité lutéinique qui entraîne une anomalie du cycle de la sécrétion folliculinique. Il n'y a pas d'augmentation de la quantité d'hormone sécrétée par unité de temps, mais une prolongation de l'action de certains follicules, liée à l'absence de la fonction lutéinique. Il n'y a pas d'hyperfonctionnement ovarien, mais trouble du rythme de la sécrétion des hormones sexuelles.

Mais cette conception rejoint celle de Zondek en ce sens qu'elle admet une hyperfolliculinie relative. Ce qui est important en effet, c'est le rapport qui doit exister normalement entre folliculine et lutéine. Ce rapport, pour Varangot, est de 1/6. D'après les travaux d'Albeaux-Fernet et de son école, et d'après les résultats thérapeutiques obtenus, il semble que ce rapport doive être légèrement modifié, et s'établir à 1/10. Ce sont les modifications de ce rapport, quel que soit le mécanisme pathogénique invoqué, qui va entraîner des perturbations, mettant en cause tous les relais endocriniens et les connexions nerveuses qui s'y rattachent intimement.

Qu'il y ait hyperfonctionnement ovarien ou disparition de l'activité lutéinique, la relation directe de cause à effet doit être abandonnée. On a fait remarquer avec pertinence, que si le dérèglement que nous venons d'invoquer était lié directement aux troubles observés, ceux-ci seraient constamment retrouvés chez toutes les femmes à l'époque de la ménopause. Or il n'en est rien. Un mécanisme plus complexe entre en jeu. C'est ici qu'il faut faire intervenir l'hypophyse qui tient sous sa dépendance la sécrétion interne de l'ovaire.

Il nous faut insister sur la place éminente de l'hypophyse, véritable cerveau endocrinien ont écrit les uns, pour d'autres, grand quartier général du système endocrine. Cette glande présente des interrelations, d'une part avec les glandes génitales, suivant la loi que nous énoncerons, et qui ne se vérifie jamais si bien qu'à la ménopause, d'autre part, avec toutes les autres glandes endocrines. Mais à côté de ces corrélations endocrino-endocrines, seules admises pendant longtemps, existent des régulations neuro-endocriniennes bien mises en évidence, à la suite des travaux de Livon 1908, Collin 1924, Roussy et Mosinger 1933-37.

Nous envisagerons successivement la part qui revient à ces différents facteurs, dans l'apparition des troubles cardiaques et vasculaires de la ménopause.

*
**

L'hypophyse tient donc sous sa dépendance la sécrétion interne de l'ovaire. On sait que cette sécrétion comprend deux stades au cours d'un cycle menstruel normal. Un premier stade de sécrétion folliculinique pure, suivi d'un stade de sécrétion lutéinique s'ajoutant au premier, stades déterminés par les sécrétions hypophysaires successives de gonadostimulines A et B. Chez la

femme en équilibre hormonal, tout se passe sans heurt, mais survienne un dérèglement, une dysharmonie entre l'hypophyse et les ovaires, et l'on va voir se vérifier la loi suivante : « Toute diminution folliculinique dans le sang augmente la sécrétion hypophysaire de gonadostimuline A. Toute augmentation de la folliculine diminue la production de cette gonadostimuline. » (Jean de Brux.)

Il en est de même pour la progestérone et la gonadostimuline B.

On voit ainsi l'importance que revêt le couple hypophysogénital. Cependant, il faut également considérer les corrélations gonadoendocriniennes, et l'action de l'hypophyse dans le déterminisme des autres sécrétions endocrines.

On connaît l'hormone thyroïdostimuline (Rivoire, *Annales de Thér. Biol.*, 1934). Certains troubles de sécrétion de l'hormone thyroïdienne, auxquels on rattache la sécheresse de la peau et même certains troubles de vasodilatation périphérique : bourdonnements d'oreille, congestion oculaire, y compris la bouffée de chaleur, sont signalés à la ménopause.

En ce qui concerne les glandes surrénales, certains signes que l'on retrouve atténués à la ménopause, et qui sont particulièrement nets dans l'adénome basophile de l'hypophyse, sont sous la dépendance de l'hormone corticostimuline (Rivoire, *ibid.*), légère poussée de virilisme, duvet au menton, voire même hirsutisme, voix plus grave, hypertension, etc... (Cependant on a remarqué que l'hypertension de la ménopause ne s'accompagnait jamais d'hyperadrénalinémie. S'agit-il alors d'une excitation anormale du système sympathique?)

Les sécrétions parathyroïdiennes sont également perturbées et cela explique certains troubles du métabolisme du calcium ainsi que du tonus musculaire.

Le foie lui-même ressent le contre-coup du dérèglement hypophysaire qui trouble ses sécrétions endocrines, et l'on connaît bien l'insuffisance hépatique et les crises de coliques hépatiques qui surviennent à cette période. On pourrait ainsi multiplier les exemples.

Telles sont très schématisées, sur le plan clinique, les principales répercussions du dysfonctionnement endocrino-endocrine.

*
**

Il nous reste maintenant à considérer les rapports entre l'hypophyse et le système nerveux neuro-végétatif.

Ce système, dont l'importance dans les manifestations cliniques de la ménopause est, nous l'avons vu, si évidente, est régularisé par les sécrétions hormonales, elles-mêmes sous la dépendance du système nerveux, par l'intermédiaire des centres neurorégulateurs : centres hypothalamiques, centres ortho et parasympathiques. Ces constatations sont capitales, et comme le montrait encore récemment Jean de Brux (*Gazette des Hôpitaux*, juin 1943), « l'hypothalamus représente le centre hypophyso-régu-

lateur supérieur où aboutissent de nombreuses voies réflexes à point de départ corticales donc sensitivo-sensorielles. Ces réflexes joueraient un rôle dans les sécrétions hypophysaires. Ces noyaux hypothalamiques sont également en connexion par des faisceaux descendants avec les centres végétatifs ortho et para-sympathiques sous-jacents du bulbe et de la moelle ». Ces centres neuro-régulateurs existent pour toute glande endocrine. Les centres excito-sécrétoires supérieurs sont en étroite connexion, d'où la constatation de syndromes pluriglandulaires dans les atteintes de l'hypothalamus.

C'est ainsi que pour l'ovaire, on a pu décrire des centres végétatifs supérieurs hypothalamiques, des centres orthosympathiques dans la moelle lombaire, des centres parasymphathiques sacrés, enfin des centres périphériques périganglionnaires. De l'existence de rapports intimes entre l'hypothalamus, le système ortho et parasymphathique, et les glandes endocrines, tout particulièrement l'hypophyse, découle, lorsque se manifeste à la ménopause une perturbation dans ce réseau, l'instabilité vaso-motrice et l'hypertension. Il faut donc faire une très large place à ce syndrome.

Cette dysharmonie de la ménopause, passagère et transitoire, est due à un trouble des sécrétions hormonales de l'ovaire, dont le sens est variable suivant le stade considéré, trouble retentissant sur l'hypophyse et ses propres sécrétions, ainsi que le veut la loi d'équilibre que nous avons énoncée, et, par les centres neuro-régulateurs hypothalamiques perturbant le système sympathique neuro-végétatif. « Les phénomènes neuro-végétatifs de la ménopause résultent d'un déséquilibre entre le système sympathique cervical supérieur et l'antehypophyse. » (Mme F. Moricard.)

On conçoit donc, d'après ce court exposé, que la thérapeutique à apposer à ces troubles visera essentiellement à rétablir l'équilibre perturbé. L'étude clinique attentive de la malade, son interrogatoire précis seront, ainsi que nous le montrerons, les meilleurs tests sur lesquels devra s'appuyer le praticien, chaque stade de la ménopause ayant son reflet hormonal particulier, et, par là même, ses indications thérapeutiques propres.

TRAITEMENT

Deux méthodes sont actuellement à notre disposition pour nous aider à traiter les troubles cardio-vasculaires de la ménopause : l'opothérapie et l'hormonothérapie.

Nous serons assez brefs en ce qui concerne la première de ces méthodes. Consistant dans l'emploi d'extraits préparés avec des organes d'animaux, elle fut jusqu'à ces dernières années très en faveur auprès des praticiens. Mais récemment, à la suite des travaux d'Albeaux-Fernet et de son école, de nombreuses critiques ont été émises contre son application inconsidérée et son efficacité douteuse, ce dernier fait étant la conséquence du peu de substance vraiment active contenue dans les préparations commerciales.

Même prélevées dans les meilleures conditions physiologiques, ce qui est loin d'être la règle, elles ne prêtent pas à une thérapeutique précise, c'est-à-dire vraiment efficace, l'extrait obtenu contenant en fait toute la glande avec ce qu'elle a d'utile et d'inutile, d'actif et d'inactif.

Par contre l'hormonothérapie, d'apparition récente, représentant la sécrétion même de la glande, apporte la sécurité avec des résultats constants et homogènes. Employant des produits purs, son activité est très supérieure à celle des extraits. Obtenues par extraction ou surtout par synthèse, ce qui est plus économique et répond de plus à des données scientifiques précises, les hormones sont donc venues modifier profondément les indications thérapeutiques dans les troubles de la ménopause.

La folliculine ou oestradiol, isolée à la suite des travaux de Allen et Doisy en Amérique (1922) puis de Courrier en France (1924), apparaît la première. En 1929, simultanément Doisy en Amérique, Butenandt en Allemagne et Laqueur en Hollande réussissent à l'obtenir cristallisée. Butenandt continuant ses travaux isola cinq oestrogènes naturels : oestrone, oestradiol, oestriol, équiline et équilénine, et l'on tenta la synthèse à partir des stéroïdes dont l'activité était rapprochée de celle de l'oestrone. C'est

ainsi que I.W. Cook et E.C. Dodds testèrent des composés synthétiques dont l'activité s'avéra assez faible. Dodds et Lawson obtinrent la diéthylstilboestrone par déméthylation de l'anéthol, corps non stéroïde d'action identique à celle de l'oestradiol, efficace par voie orale, avec lequel on obtint, dans les troubles ménopausiques, de bons résultats, mais qui, malheureusement, produit quelques manifestations d'ordre toxique.

Récemment Campbell, Dodds et Lawson, Moller-Christensen, ont étudié l'hexoestrol, véritable substance mère des autres oestrogènes de synthèse, six à dix fois plus actif que l'oestradiol par voie orale, et dont les manifestations d'intolérance, surtout d'ordre digestif, paraissent légères et rares.

Parallèlement à ces recherches, un extrait aqueux de corps jaune est préparé par Weichert en 1928, et en 1935 de nombreux savants réalisent l'isolement de la lutéine cristallisée (Butenandt, Fels, Slotta, Hartmann et Wettstein, Allen et Wintensteiner). Quelques mois plus tard, Butenandt et ses élèves obtiennent la lutéine synthétique ou progestérone à partir d'une stérine végétale : le stigmastérol de la graine de soja.

Quant à l'hormone mâle, dont Brown-Séquart avait déjà admis la réalité, Pesard la fait entrer dès 1918 dans le domaine expérimental, mais ce n'est que beaucoup plus tard, en 1935, que Laqueur, David et Dingemans extraient du testicule la véritable hormone, la testostérone, dont la synthèse fut réalisée quelques semaines plus tard par Ruzicka, Butenandt, puis par Girard.

*
**

On voit donc, à la suite de ce court exposé, que nous ne disposons des hormones génitales synthétiques que depuis quelques années.

Quelle a été l'attitude des différents auteurs, quant à leur emploi, dans ce qui nous intéresse, c'est-à-dire dans les troubles cardio-vasculaires et vaso-moteurs de la ménopause?

Il faut bien dire que la plupart des publications de ces dernières années a consacré l'opportunité de l'action de la folliculine.

Scholler, Dohrn et Hohlwey considèrent que c'est là son indication principale. Pour d'autres, les symptômes habituellement rencontrés : troubles vaso-moteurs, bouffées de chaleur et sueurs profuses, nervosité et insomnie, douleurs mammaires ou précordiales, oppression, disparaissent souvent rapidement (Dratt et Allen, Severinghaus et Evans, Caffier et Kundhardt, Dodds et Robertson, Graves, Firestone, Hamblen Fisher, Hannau, Webster, Laffont et Chiapponi, Geist et Spielman, Vignes, Weiss).

Quant à Graves, Poulain, Kaufmann, Berger, Herman, Crainiceanu et Jonesco, ils attribuent à la folliculine une action hypotensive, et lui reconnaissent une action favorable dans l'hypertension artérielle de la ménopause. Liebhart ajoute que la folliculine paraît être inefficace lorsque l'hypertension n'est pas d'origine ovarienne.

Berger a observé, avec cette hormone, l'arrêt de l'acrocyanose.

Pour C. Bécclère, la carence hormonale étant manifeste, l'ovaire inerte et la folliculine n'étant plus sécrétée, l'oestradiol joue un rôle de premier plan comme hormone de remplacement dans le traitement de tous les troubles post-ménopausiques.

Cependant pour Novak, King et Patterson, les résultats sont considérés comme nuls ou sans signification.

Bien plus, certains se sont demandés si, dans de nombreux cas, cette thérapeutique était matériellement efficace, et si elle n'était pas simplement psychique (Franck, Golberger et Spielman, King et Patterson).

A ce propos, nous citerons les résultats obtenus par Murless B.C. sur 56 femmes au voisinage de la ménopause, présentant de nombreuses bouffées de chaleur typiques. Il leur administra des doses élevées de folliculine et donna, sous une présentation identique, afin d'éliminer l'influence psychique, du lactose à dix femmes témoins. Il obtint ainsi 11 succès, 40 améliorations légères, et 5 échecs. Les femmes témoins virent leurs bouffées de chaleur diminuer en intensité et en durée, mais leur nombre ne fut nullement influencé.

Papanicolaou et Shorr, tenant compte de la première phase de la ménopause caractérisée selon Zondek par l'hyperfolliculinémie, recommandent l'examen de la sécrétion vaginale.

Crainiceanu et Jonesco admettent qu'il est abusif de dire que la folliculinothérapie dans l'hypertension de la ménopause ne peut présenter aucun inconvénient, elle n'est évidemment légitime que s'il n'y a pas hyperfolliculinémie.

D'autre part, Aymans constate que l'emploi de la folliculine pendant de longues périodes (3 mois), à doses quotidiennes élevées (350 U.R. par jour, 50 à 100 sous-cutanées, 200-300 per os) s'est montré sans effet.

Il semble bien en effet, ainsi que l'écrit Albeaux-Fernet, que l'emploi inconsidéré, quasi systématique et illogique de la folliculine, soit responsable de la prolongation, de l'aggravation et de l'anormalité de certaines manifestations ménopausiques. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce sujet.

Guy Laroche, Bompart et Mlle Hirsch ont écrit que la folliculine est et demeure le grand médicament de la ménopause, cependant Guy Laroche a pu noter, à la suite de son administration, une recrudescence du nervosisme et des bouffées de chaleur, une tuméfaction mammaire passagère, ainsi qu'une douleur pelvienne congestive.

Si la thérapeutique folliculinique reconnaît incontestablement certaines indications, elle est bien souvent inutile et même, nous venons de le voir, nuisible.

Les propriétés hypotensives de la folliculine sont niées par bien des auteurs. Si l'injection intra-veineuse d'oestrone amène une hypotension rapide, celle-ci n'est que passagère et transitoire, et, au contraire, A. Corteel considère que la progestérone paraît être l'hormone la plus fréquemment hypotensive, la folliculine l'étant rarement, de même que la testostérone.

Récemment, dans une conférence (*Société Médicale du XVI^e*, 19 mars 1943), cet auteur constate que, « depuis longtemps nombre d'auteurs ont voulu attribuer à la folliculine ou à la testostérone une activité hypotensive dans les hypertensions de la ménopause. La folliculine donne des améliorations inconstantes. L'école roumaine, avec Crainiceanu et ses collaborateurs, a fait de nombreux essais de biologie expérimentale et lui prête une action hypotensive de courte durée — chez l'homme aucune action. Bascourret et Marañón attribuent les poussées de tension artérielle à une insuffisance de la sécrétion de folliculine, mais ce fait semble inexact. »

A. Corteel admet que, injectée seule, la folliculine n'a aucune action, mais au contraire se trouve potentialisée par la progestérone au taux de 1 pour 10. La thérapeutique lutéinique utilise ici le fait que d'une part, elle peut être considérée comme une hormone dans une certaine mesure antagoniste de la folliculine, d'autre part, qu'il résulte inmanquablement de l'épuisement physiologique de l'ovaire une carence lutéinique. Elle va donc permettre, d'après lui, de lutter dans certaines conditions avec succès contre les troubles vaso-moteurs de cette époque, la carence folliculinique ne jouant pas le seul rôle sur la scène clinique.

Gilbert Dreyfus précise de la façon suivante ses indications thérapeutiques. Tout d'abord les troubles de la préménopause contre-indiquent la folliculine, surtout s'il y a des hémorragies abondantes. Il donne alors soit du prolan B à la dose de 20-40 à 100 U par jour, soit et surtout de la lutéine. Lorsque la ménopause est installée, il recherche les contre-indications de la folliculine, congestion mammaire, pesanteur pelvienne, cortège nerveux et vaso-moteur réalisant un véritable équivalent menstruel, d'où indications de la lutéine chez ces femmes présentant un déséquilibre hypophyso-génital, et également chez les femmes traitées par la folliculine avec persistance et aggravation des troubles.

L'auteur signale en outre que, en dehors de cette lutéinothérapie pure, il y a intérêt à faire suivre chaque série d'injections de folliculine, lorsque l'administration de cette hormone semble nécessaire, par la lutéine, pour obvier au danger d'une transformation précépihéliomateuse de la muqueuse du col utérin. La folliculine peut être prescrite suivant deux posologies différentes; petites doses substitutives, doses massives hypophyso-freinatrices. Dans ce dernier cas, il y a lieu d'instituer ces doses si la réaction hypophysaire est trop marquée, à condition qu'il n'existe pas de signes cliniques et biologiques de sécrétion folliculinique persistante. Il faut alors, selon lui, faire appel à la radiothérapie hypophysaire, ou mieux, à la lutéine à doses hypophyso-freinatrices (5 à 15 milligrammes par mois).

Guy Laroche, Simonnet et Bompard signalent avoir obtenu des effets biologiques et cliniques très intéressants chez les ménopausiques, et également chez les castrées, par des injections de pro-

gestérone. On sait que chez ces sujets on trouve d'une façon régulière, au moins à un certain moment de leur affection, une élimination urinaire plus ou moins importante d'hormone gonadotrope. Ils font des injections de progestérone de 1/5 à 5 milligrammes, 2 fois par semaine, selon un temps variable, en fonction des résultats. Ils constatent alors avoir obtenu régulièrement une chute de l'hormone gonadotrope, en même temps que disparaissent les symptômes fonctionnels et généraux de la ménopause : vertiges, céphalées, bouffées de chaleur, sueurs, asthénie, etc... Il est probable que cette chute de l'hormone gonadotrope relève d'une action de neutralisation hypophysaire, et il est intéressant de constater que les deux hormones, folliculine et lutéine, considérées jusqu'à un certain point comme antagonistes, ont les mêmes effets à l'égard de l'hypophyse.

Quant à la portée pratique du traitement des troubles fonctionnels et généraux de la ménopause par la progestérone, Guy Laroche ne peut préciser.

Sur une série de 13 malades, il a obtenu avec Bompard des résultats excellents et comparables à ceux qu'eût donné le traitement folliculinique, mais pas de tuméfaction des seins, pas de douleurs pelviennes. Dans une autre série de 10 cas, il eut des résultats bons et des résultats médiocres, mais, pense-t-il, les doses données étaient insuffisantes.

L'hormone mâle a été également employée.

On sait que les hémorragies de la ménopause représentent une de ses meilleures indications.

Mais Mocquot et Moricard rapportent six cas sur huit femmes suivies où le traitement folliculinique fut remplacé par l'injection d'acétate de testostérone. Ils concluent qu'il modifie et en général améliore les troubles fonctionnels neuro-végétatifs de la ménopause chez la femme.

Mavromati, de Bucarest, pense que la dihydrofolliculine n'a pas donné de résultats suffisamment encourageants dans les troubles de la ménopause, et que l'action de la testostérone est parallèle à celle de la folliculine dans le domaine endocrinologique extra-génital, et supérieure à la folliculine dans celui du système nerveux végétatif.

Les trois hormones envisagées semblent donc, suivant les auteurs, donner dans un nombre de cas appréciable, de bons résultats.

Elles semblent exercer certains effets communs sur les troubles de la ménopause naturelle et de la castration; « toutes parviennent, au bout d'un temps variable, à juguler les manifestations cliniques, toutes atténuent la réaction gonado-stimulante exagérée de l'hypophyse, écrit Guy Laroche, qui ajoute qu'une correspondance approximative semble s'établir entre les effets produits par 10 milligrammes de dihydrofolliculine, 30 milligrammes de lutéine, 100 milligrammes de testostérone et 150 milligrammes d'androsténédione ».

Quelle ligne de conduite thérapeutique va se dégager de ces conceptions aussi nombreuses que diverses?

C'est ce que nous allons essayer de préciser à la lumière des conceptions pathogéniques ci-dessus exposées d'une part, en nous basant sur l'expression clinique des différents troubles d'autre part.

Précisons tout d'abord que le traitement doit viser avant toute chose à l'opportunité, l'emploi d'un médicament, surtout lorsqu'il s'agit d'une hormone, nécessitant son adaptation précise à l'affection et à la période à laquelle elle se manifeste.

Il sera précédé d'une étude très attentive de la malade. Interrogatoire minutieux qui devra s'enquérir du passé génital, de la date où sont apparues les premières règles, du cycle menstruel et des diverses manifestations congestives qui ont pu y être associées, de la possibilité de grossesses ou d'affections annexielles.

Cet interrogatoire sera suivi d'un examen local attentif à rechercher une éventuelle lésion de l'appareil génital : kyste de l'ovaire, salpingite kystique ou poussée d'infection salpingienne, fibrome, etc...

— D'un examen général complet, et, suivant les cas,

— de recherches de laboratoires : étude de la souplesse rénale en cas d'hypertension, électrocardiogramme dans les manifestations angineuses, etc...,

— d'un examen radiologique, hystérosalpingographie dans certains cas particuliers,

— enfin et surtout des tests thermiques et fonctionnels mis à contribution en hormonologie : courbe thermique, métabolisme de base, dosages hormonaux, test de Ferrier, etc...

Ce n'est qu'au prix de cette enquête que l'on pourra mettre en œuvre une thérapeutique bien adaptée à son objet.

Nous avons vu que, sur le plan hormonal, la ménopause, manifestation du syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne, s'établissait progressivement en trois stades.

1° La phase hyperhormonale, hyperfolliculinique, verra ses manifestations pathologiques amendées par l'administration de progestérone; une injection hebdomadaire intramusculaire de 10 milligrammes de cette hormone pendant trois à quatre semaines, avec arrêt de deux à trois semaines entre les séries, nous a donné de bons résultats.

Il est bon d'y adjoindre les préparations phytothérapiques sédatives associées aux barbituriques et aux sympathicolytiques.

2° A un stade ultérieur, ayant recherché par l'examen clinique et l'étude de la courbe thermique la possibilité d'une sécrétion prolongée de folliculine, ce qui indiquerait là encore l'administration de progestérone, nous prescrivons à ce stade oligohormonal, du benzoate d'oestradiol par voie intra-musculaire à doses substitutives, 5 milligrammes tous les dix jours par voie intra-

musculaire, ou de l'oestradiol perlingual, 15 à 20 milligrammes en 14 jours. Mieux, connaissant l'action tissulaire de rétention et le pouvoir engraisant de cette hormone, nous donnons la préférence à un oestrogène de synthèse, l'hexoestrol, dont les propriétés physiologiques sont comparables à celles de l'oestradiol, mais qui semble avoir un pouvoir de rétention tissulaire moins marqué. D'autre part, il agit remarquablement quel que soit son mode d'administration. Nous le prescrivons par voie orale à la dose de 1/2 milligramme par jour et, à cette dose, nous n'avons jamais eu de manifestations d'intolérance.

3° Ces dernières indications thérapeutiques restent valables au dernier stade de la ménopause, mais seulement si la réaction prolanurique n'est pas trop marquée. Au cas contraire, seront instituées des doses massives freinatrices de l'activité trop marquée de l'hypophyse. On obtient ainsi d'assez bons résultats avec les oestrogènes à doses fortes, mais leur rôle dépresseur est commun aux autres stéroïdes, progestérone ou testostérone. Ils atténuent, à doses massives, la réaction gonadostimulante exagérée de l'hypophyse, et n'ont pas le retentissement tissulaire des oestrogènes. Il ne faut pas oublier non plus, que les oestrogènes à doses neutralisantes peuvent jouer un rôle dans la prolifération cellulaire des divers éléments du tractus génital, ce qui interdit leur emploi en cas de manifestations néoplasiques ou simplement douteuses.

D'une façon générale, nous devons leur préférer dans ces conditions de fortes doses de progestérone, ou mieux de testostérone. L'efficacité de la testostérone dont, depuis les travaux de Miescher, nous possédons deux éthers-sels particulièrement actifs, le propionate et l'acétate, est très remarquable sur les troubles neuro-végétatifs de la ménopause, mais ses inconvénients possibles doivent être signalés.

En dehors de véritables intolérances : acné, urticaire, oedème de Quinke, cette hormone, administrée à hautes doses, a pu être accusée de provoquer une virilisation plus ou moins discrète : léger hirsutisme, abaissement du timbre de la voix, exceptionnellement hypertrophie clitoridienne. La dose maxima serait pour certains auteurs de 200 milligrammes par mois.

En fait, il y a là une affaire de terrain, car on a vu apparaître ces troubles à doses bien moindres.

Quoi qu'il en soit, l'emploi de cette hormone devra être très surveillé, principalement chez une femme ménopausée précocement, afin de prévenir l'apparition de tels incidents. Il suffit en général d'administrer 10 milligrammes d'acétate de testostérone chaque semaine, par voie intra-musculaire, pendant quelques mois, pour voir s'exercer l'action sédatrice de cette hormone. Dans quelques cas cependant, on sera amené à doubler ces doses.

L'apparition de phénomènes d'intolérance ou de signes de virilisation nous fera alors préférer la progestérone.

CONCLUSIONS

A la ménopause apparaissent de nombreuses manifestations pathologiques, au premier plan desquelles se placent les troubles cardio-vasculaires.

Ces troubles sont sous la dépendance d'un dérèglement neuro-hormonal s'intégrant dans le syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne.

Ces troubles sont justiciables de l'hormonothérapie.

L'opportunité, tenant compte des différents stades de la ménopause, sera la règle de conduite du médecin praticien.

— Au premier stade hyperhormonal comprendra l'administration de progestérone par voie intra-musculaire.

— Le stade oligo-hormonal sera justiciable des oestrogènes par voie intra-musculaire, perlinguale ou per os.

— Si la réaction gonadostimulante de l'hypophyse est exagérée, nous préférons à ces derniers les éthers-sels de la testostérone, en surveillant attentivement leur administration. Nous avons signalé leurs dangers d'ailleurs facilement évitables.

Ces médications hormonales seront utilement complétées par les dépresseurs habituels du système neuro-végétatif.

VU : *Le Doyen,*
BAUDOUIN

VU : *Le Président de Thèse,*
NOËL FIESSINGER

VU :
et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Signé : ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX-FERNET M. — Les Hormones en Thérapeutique (A. Legrand, 1945).
 — Quelques aperçus thérapeutiques sur des composés synthétiques récents : les œstrogènes (*Journal des Praticiens*, 30 janvier 1945).
- ALBEAUX-FERNET M., LAJOUANINE P. et PAQUIN R. — Les manifestations pathologiques de la période prémenstruelle (*la Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 17, 7 mai 1945, pp. 462-466).
- BÉCLÈRE A. — La Bouffée de chaleur de la ménopause spontanée et de la ménopause roentgénienne (*Société d'Obst. et de Gyn. de Paris*, 5-3-34).
- BÉCLÈRE C. — Indications de la Folliculine dans le traitement des troubles post-ménopausiques (*Revue Franç. de Gynéc. et d'Obst.*, n°s 1- 2, janvier-février 1941).
- BÉCLÈRE C. et SIMONNET H. — Les Troubles fonctionnels préménopausiques, Pathogénie et dosages hormonaux (*Journées gynéc. de Dax*, par le professeur Jeanneney, 28-29 mai 1944).
- DE BRUX Jean. — Les Troubles endocriniens de la Ménopause (*Gaz. des Hôpitaux*, 18-21 juin 1941, p. 49).
- CORTEEL André. — Du caractère variable des hypertensions solitaires de la Ménopause et de leur traitement (*Ann. d'Endocrinologie*, t. 4, n°s 3-1-43, p. 188-190).
 — A propos de certaines hypertensions solitaires et de leurs traitements hormonaux (*Presse Médicale*, n° 42, 13-11-43, 621).
- COLLIN Rémy. — Les facteurs nerveux de l'activité hypophysaire (les Hormones sexuelles. Conférences du Collège de France. Fondation Singer-Polignac. Colloque international du 10 au 19 juin 1937).
- CRAINICÉANU. — Contribution à l'Etude de l'hypertension artérielle de la Ménopause (*Revue Franç. de Gyn. et d'Obst.*, oct. 1935, t. XXI, pp. 923-931).
- CRAINICÉANU et JONESCO. — La folliculinothérapie dans le traitement de l'hypertension artérielle de la Ménopause (*Revue de Gynéc. et Obst.*, 29, 754, 1935).
- DAVID Elie. — Hypertension de la Ménopause naturelle (Thèse Paris, 1935).
- DERVILLE M. — La Pathogénie de la Ménopause (*Journal de Méd. de Paris*, 18 novembre 1937).

- DREYFUS Gilbert. — La Ménopause et son traitement hormonal (*Presse Médicale*, 11 janvier 1938, p. 51-52).
- Opothérapie lutéinique et folliculinothérapie massive (hypo-physofreinatrice) dans certains troubles post-ménopausiques (*Monde Médical*, n° 921, 1-15 août 1938, p. 697).
- HAMBURGER et LOUBLIÉ. — Un type de fièvre endocrinienne, la fièvre ménopausique (*Toulouse Méd.*, 1-15 avril 1940, n° 4, p. 196).
- LAROCHE Guy, BOMPART et Mlle HIRSCH. — La Ménopause et son traitement par la folliculine (*Europe Méd.*, n°s 7-8, nov.-déc. 1936).
- LAROCHE G., SIMONNET et BOMPART. — Les Hormones sexuelles femelles et la thérapeutique des troubles de la Menstruation et de la Ménopause (*Société de Biologie*, 18 décembre 1937).
- LAROCHE G. et BOMPART. — Traitement hormonal des troubles de la Ménopause et de la Castration (*Paris Méd.*, n° 27, 2 juillet 1938, f. 26).
- MARANON G. — L'âge critique. Madrid 1934.
- De la signification et de la pathogénie des bouffées climatiques (*Revue Française d'Endocrinologie*, n° 5, octobre 1937, et *Archives de Neurobiologie*, juillet-décembre 1933).
- MAVROMATI L. — Essai de traitement des troubles ménopausiques par l'hormone masculine (*Revista de Obst. Ginec. si puéricult.*, janv.-mars 1940).
- MAY Etienne. — Acroparesthésies de la Ménopause (*Gaz. Médicale de France*, 1^{er} juillet 1932).
- MORICARD F. (Mme). — Hormonothérapie sexuelle humaine (Masson, 1943).
- MURLESS B.C. — Action de l'hormone folliculaire sur les bouffées de chaleur de la Ménopause (*The Lancet*, 27 mai 1939, n° 6039, p. 1205).
- NOEL Léonce. — Contribution à l'hormonothérapie de la Ménopause (Thèse Paris, 1939).
- SIMÉONIDÈS E.P. — Le cœur chez la femme au réveil de la Ménopause (Thèse Paris, 1938).
- SIMONNET H. — Le rôle de l'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique. — Etude expérimentale clinique et thérapeutique (Thèse Paris, 1936, Masson éditeur).
- VARANGOT J. — Hormonologie gynécologique (Masson, 1942).
- VOGT. — Traitement des troubles circulatoires par l'hormone folliculaire (*Fortschr. d. Ther.*, mars 1939, t. XV, n° 3, pp. 141-150).

